



Изучение уровня адипокинов у больных с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0004

© Н.С. Курочкина¹, Ю.А. Прус¹, А.Б. Попова¹, Д.Н. Нозадзе¹, А.А. Аншелес¹, В.П. Масенко¹, Т.В. Шарф¹, М.В. Ткачева², М.А. Шария¹, И.В. Сергиенко¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

² Академическая клиника неврологии и стоматологии на базе НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко «Сесиль+»

Для цитирования: Курочкина Наталья Сергеевна – ORCID 0000-0001-8126-1330; Прус Юлия Андреевна – ORCID 0000-0002-5663-3005; Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000-0003-1534-3965; Попова Анна Борисовна – ORCID 0000-0003-4779-324X; Нозадзе Диана Нодариевна – ORCID 0000-0002-0088-071X; Аншелес Алексей Аркадьевич – ORCID 0000-0002-2675-3276; Масенко Валерий Павлович – ORCID 0000-0003-3280-3521; Шарф Татьяна Васильевна – ORCID 0000-0003-1993-9264; Шария Мераб Арчилъевич – ORCID 0000-0002-0370-5204. Изучение уровня адипокинов у больных с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2022;2(47):21–32. 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0004

Абстракт

Цель – оценить секреторную активность жировой ткани, ее влияние на выраженность атеросклероза и на показатели липидного спектра у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. В исследование включены 66 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м² (группа наблюдения, средний возраст 56±12 лет) и 10 здоровых добровольцев из группы контроля (средний возраст 49±8 лет). Пациентам была выполнена оценка общеклинического состояния, проведен биохимический анализ крови и измерены уровни адипокинов.

Результаты. Пациенты с ИМТ более 25 кг/м² чаще имели гипертоническую болезнь (p < 0,001), ИБС (p=0,005), СД 2 типа (p=0,03). В группе наблюдения уровень лептина был достоверно выше по сравнению с группой контроля (19,5 [11,9; 37,1] нг/мл против 7,3 [3,8; 18,5] нг/мл, p < 0,01). У пациентов, имеющих ИБС, отмечалось повышение уровня резистина (7,0 [6,0; 9,8] нг/мл против 4,8 [4,1; 5,7] нг/мл, p < 0,001) и снижение уровня лептина (13,4 [10,3; 22,6] нг/мл против 30,4 [14,6; 51,4] нг/мл, p=0,001). Уровень адипонектина крови был достоверно выше у больных без СД 2 типа по сравнению с больными, имеющими СД 2 типа (4,1 [1,3; 5,8] нг/мл против 5,5 [3,8; 10,3] нг/мл, p=0,04).

Заключение. Дисфункция жировой ткани, вызванная ожирением, приводит к дисбалансу адипокинов и тем самым к нарушению системного гомеостаза. Изучение функций и механизмов действия адипокинов позволит лучше понять патогенез расстройств, связанных с ожирением, а также разработать более целенаправленные методы лечения ожирения и его осложнений.

Ключевые слова: ожирение, атеросклероз, адипокины, адипонектин, резистин, лептин.

Study of the level of adipokines in patients with overweight and obesity, depending on the presence of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease

Kurochkina N.S.,¹ Prus Yu.A.,¹ Popova A.B.,¹ Nozadze D.N.,¹ Ansheles A.A.,¹ Masenko V.P.,¹ Sharf T.V.,¹ Tkacheva M.V.,² Shariya M.A.,¹ Sergienko I.V.¹

¹ National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

² Academic Clinic of Neurology and Dentistry on the basis of N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute "Cecil+"

Abstract

The aim – assessment of adipose tissue secretory activity and its effect on the severity of atherosclerosis and on the lipid spectrum in patients with ischemic heart disease (IHD) and type 2 diabetes mellitus (DM).

Material and methods. The study included 66 patients with a body mass index (BMI) over 25 kg/m² (observation group, mean age 56±12 years) and 10 healthy volunteers from the control group (mean age 49±8 years). The patients underwent a general clinical assessment, a biochemical blood test, and measured adipokine levels.

Results. Patients with a BMI over 25 kg/m² more often had hypertension ($p < 0,001$), IHD ($p = 0,005$), type 2 DM ($p = 0,03$). In the observation group, the leptin level was significantly higher than in the control group (19,5 [11,9; 37,1] ng/ml versus 7,3 [3,8; 18,5] ng/ml, $p < 0,01$). In patients with IHD, there were an increase in the level of resistin (7,0 [6,0; 9,8] ng/ml versus 4,8 [4,1; 5,7] ng/ml, $p < 0,001$) and a decrease in the level of leptin (13,4 [10,3; 22,6] ng/ml versus 30,4 [14,6; 51,4] ng/ml, $p = 0,001$) compared with patients without IHD. The blood adiponectin level was significantly higher in patients without type 2 diabetes compared with patients with type 2 DM (4,1 [1,3; 5,8] ng/ml versus 5,5 [3,8; 10,3] ng/ml, $p = 0,04$).

Conclusion. The dysfunction of adipose tissue caused by obesity leads to an imbalance of adipokines and thereby a disturbance of systemic homeostasis. Studying the functions and mechanisms of action of adipokines will enable a better understanding of the pathogenesis of obesity-related disorders and the development of more targeted treatments for obesity and its complications.

Keywords: obesity, atherosclerosis, adipokines, adiponectin, resistin, leptin.

Введение

Ожирение в настоящее время – одна из наиболее важных проблем, лежащих в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений, таких как артериальная гипертензия, инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия. На современном этапе диагностики ожирения оценка лишь антропометрических показателей не совсем корректна, так как жировая клетчатка распределяется неравномерно у каждого человека. Наиболее точным в диагностике абдоминального ожирения является определение отношения окружности талии (ОТ) к росту [1, 2].

В физиологических условиях периваскулярная жировая ткань обладает мощными антиатерогенными свойствами, обусловленными её способностью выделять различные биологически активные факторы, которые индуцируют термогенез и метаболизируют жирные кислоты. В отличие от этого, при патологических состояниях (преимущественно ожирении) она становится дисфункциональной, теряет свою термогенную способность

и секретирует провоспалительные адипокины, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию и инфильтрацию воспалительных клеток, способствуя развитию атеросклероза [3]. Увеличение объема адипоцитов у пациентов с ожирением из-за положительного энергетического баланса, обусловленного перекармливанием, малоподвижным образом жизни, связано с нарушением функции митохондрий и изменениями мембранных белков, а также с повышенной гибелью клеток и воспалением [4].

В 2004 году Vays H.E. ввёл понятие адипоцитопатия – дисфункция жировой ткани, ведущая к усилению секреции воспалительных цитокинов, таких как моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли (ФНО α), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-10 и трансформирующий фактор роста (TGF) β . При этом жировая ткань, особенно висцеральная, создаёт условия для хронического воспаления, что ведёт к ИР, развитию СД 2 типа и формированию атеросклеротического поражения сосудистой стенки [5]. В жировой ткани секретируется более

600 различных типов адипокинов. Наиболее изученными адипокинами являются адипонектин, лептин, резистин.

Адипонектин – полипептидный гормон с антидиабетической, противовоспалительной и антиатерогенной активностью [6]. Адипонектин повышает уровень липопротеинов высокой плотности и снижает уровень триглицеридов, этим обусловлена его защитная функция при ССЗ. При низкокалорийной диете и физических тренировках уровень циркулирующего в крови адипонектина повышается, в то время как при висцеральном ожирении сильно снижается [7, 8]. Главной мишенью адипонектина в печени и скелетных мышцах является 5-АМФ-активируемая протеинкиназа, которая активируется адипонектином, что приводит к усилению расхода энергии.

Антиатеросклеротическое действие адипонектина объясняется тем, что он является ингибитором фактора роста и тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, индуцированную соматотропином [9, 10]. Кроме того, данный адипокин тормозит индуцированную ФНО α адгезию моноцитов к эндотелию [11], фагоцитоз, стимулированную ФНО α продукцию макрофагов, образование пенистых клеток в стенке артерий [12]. Наконец, адипонектин стимулирует продукцию эндотелиальных клеток [13, 14], что также объясняет его защитное действие в отношении сосудистой стенки.

При абдоминальном ожирении и атеросклерозе наблюдается выраженное снижение уровня адипонектина в крови на фоне повышения содержания лептина [15, 16]. Установлено, что увеличение секреции адипонектина строго коррелирует с уменьшением риска заболеваемости СД 2 типа независимо от других факторов [17, 18].

Лептин представляет собой пептидный гормон, продуцируемый и секретируемый зрелыми адипоцитами белой жировой ткани, включая подкожную жировую ткань.

Недостаток лептина приводит к повышению аппетита, увеличению массы тела и жировой ткани [18] а, в свою очередь повышение массы тела сопровождается увеличением секреции лептина [19]. Дисбаланс между лептином и адипонектином, являющимися функциональными антагонистами, тесно ассоциирован с увеличением ОТ, снижением ответа сосудов на ацетилхолин, повышением вазоконстрикции в ответ на выделение ангиотензина II. Лептин и адипонектин имеют противоположные эффекты на воспалительные реакции и ИР. Лептин, повышая концентрацию воспалительных адипокинов (ФНО α и IL-6), усиливает ИР и провоцирует развитие СД 2 типа, в то время как адипонектин, обладая противовоспалительными свойствами, снижает экспрессию и высвобождение этих медиаторов воспаления и предотвращает развитие метаболических нарушений [18, 19]. Однако, у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне длительной гиполлипидемической

терапии, по данным исследований, отмечается опосредованное снижение экспрессии лептина через регулируемые внеклеточными сигналами киназы 1/2 и γ -пути рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом [20].

Резистин играет схожую с адипонектином роль, усиливает глюконеогенез и ИР. У человека резистин участвует в процессе воспаления, вызванном ожирением, а также в развитии атеросклеротических изменений в сосудах и СД 2 типа [21].

Резистин обычно присутствует в плазме в виде тримера или гексамера и нацелен на специфические рецепторы Toll Like Receptor 4 (TLR4) или белок-1, ассоциированный с аденилатциклазой (CAP1). При связывании с TLR4 и CAP1 резистин может запускать различные пути передачи внутриклеточного сигнала, вызывая воспаление сосудов, накопление липидов и уязвимость бляшек. Проатеросклеротические эффекты резистина проявляются в различных типах клеток, включая эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов и макрофаги, которые вызывают разнообразные повреждения сердечно-сосудистой системы от дислипидемии, образования атеросклеротических бляшек и ремоделирования желудочков [22].

Учитывая тот факт, что ожирение и ассоциированные с ним состояния (СД 2 типа и атеросклероз) рассматривают как воспалительные заболевания, изучение свойств различных адипокинов представляет особый интерес на современном этапе диагностики. Таким образом, целью нашего исследования являлась оценка секреторной активности жировой ткани и ее влияние на выраженность атеросклероза и на показатели липидного спектра у пациентов с ИБС и СД 2 типа.

Материал и методы

Работа выполнена на базе лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Обследование пациентов проводилось после подписания информированного добровольного согласия. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (протокол №261 от 26.10.2020).

В данную работу были включены пациенты старше 18 лет с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м². Критериями исключения из исследования являлись: сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA, СД 1 типа, гемодинамически значимые пороки сердца, воспалительные заболевания, гипо- или гипертиреоз, цирроз печени, нарушение функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73м²), острый коронарный синдром, а также плановое чрескожное коронарное вмешательство и коронарное шунтирование менее чем за 6 месяцев до включения в исследование. Сравнительный анализ проводился с группой

контроля, включающей пациентов с ИМТ менее 25 кг/м², а также отсутствием сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний.

Всем пациентам была выполнена оценка общеклинического состояния, включающая сбор анамнеза, осмотр, анализ антропометрических данных, был проведен биохимический анализ крови (липидный профиль, глюкоза, гликированный гемоглобин, HOMA-IR), а также были определены уровни адипокинов (адипонектина, резистина, лептина) в сыворотке крови. Сбор анамнеза включал оценку факторов риска развития ССЗ и имеющих в наличии заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Антропометрические исследования включали измерение роста, массы тела, ОТ обследуемого. Массу тела измеряли на стандартизированных медицинских электронных весах ВЭМ-150 «Масса-К» (Россия). Рост измерялся без обуви при помощи стандартного ростомера. ИМТ рассчитывался путем деления показателя массы тела (кг) на показатель роста, возведенного в квадрат (м²). Наличие ИМТ 30 кг/м² и более соответствовало ожирению согласно классификации Международной группы по ожирению ВОЗ [23].

Забор крови осуществлялся из вены локтевого сгиба после 12 часов голодания. Проводилось биохимическое исследование венозной крови для оценки уровней ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкозы. Рассчитывался индекс резистентности к инсулину (HOMA-IR) с помощью формулы: $HOMA-IR = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$.

Проводился забор крови для определения уровней адипокинов (лептин, резистин, адипонектин). Полученные образцы крови центрифугировались в течение 15 мин при 3000 оборотах в минуту при температуре +8 °С. Полученная сыворотка распределялась в микропробирки по 0,5 мл. В последующем образцы замораживались при температуре -7 °С и хранились до одномоментного выполнения исследования.

Определение уровня адипокинов проводилось на микропланшетном ридере Luminometer Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter (450 нм). Обработка данных выполнялась с помощью алгоритма 4PL Adiponectin ELISA (Mediagnost, Cat E09, Lot 260319, Exp.2021-04-25), Leptin ELISA (DBC, Cat749-2310, Lot201930, Exp2021-08), Human Resistin ELISA (Biovendor, REF RD191016100, Lot E19-088, Exp2021-04).

Статистическая обработка проведена с использованием программы MedCalc® statistical software и Microsoft Excel. Количественные данные в группах представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) для показателей с нормальным распределением и медианы с интерквартильным разбросом [25%; 75%] для показателей с ненормальным распределением. Категориальные данные в группах представлены долями категорий (%).

Аналитическую статистику выполняли с использованием t-критерия Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или теста Манна-Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Для сравнения по качественным признакам — χ^2 -тест. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика больных

В анализ были включены данные 66 пациентов с ИМТ более 25 кг/м² (группа наблюдения) и 10 здоровых добровольцев из группы контроля. Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту, а также по такому фактору риска ССЗ, как курение. Пациенты из группы наблюдения чаще имели избыточную массу тела ($p < 0,001$), повышенный ИМТ ($p < 0,001$) и увеличение ОТ ($p < 0,001$). У пациентов с ИМТ более 25 кг/м² чаще наблюдалось развитие сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний, таких как гипертоническая болезнь ($p < 0,001$), ИБС ($p = 0,005$), СД 2 типа ($p = 0,03$), по сравнению с группой контроля.

На момент включения 68,2% из группы наблюдения принимали статины, 15,2% — эзетимиб, 37,9% — метформин, 9,1% — препараты сульфонилмочевины и 12,1% — эмпаглифлозин. Учитывая прием гиполлипидемической терапии в группе наблюдения, не было выявлено статистически значимых различий в уровнях ОХС, ХС ЛНП по сравнению с группой контроля. Уровень ТГ был достоверно выше в группе наблюдения ($1,9 \pm 1,0$ ммоль/л против $0,9 \pm 0,5$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$), а уровень ХС ЛВП — в группе контроля ($1,2 \pm 0,3$ ммоль/л против $1,5 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$). Несмотря на прием гипогликемической терапии, в группе наблюдения чаще регистрировались повышенные уровни глюкозы крови, гликированного гемоглобина и HOMA-IR ($p < 0,05$ для всех значений).

У больных с ИМТ более 25 кг/м² регистрировался повышенный уровень лептина по сравнению с группой контроля ($19,5 [11,9; 37,1]$ нг/мл против $7,3 [3,8; 18,5]$ нг/мл, $p < 0,01$).

Статистически значимых различий в уровнях адипонектина и резистина по сравнению с контрольной группой выявлено не было. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Сравнительная характеристика пациентов с ИМТ более 25 кг/м² в зависимости от наличия ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа

С целью оценки показателей липидограммы, а также уровней основных адипокинов у пациентов с ИМТ более 25 кг/м² и ИБС исследуемая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия ИБС. Таким образом, группа пациентов

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых пациентов

Показатель	Группа наблюдения, n=66	Группа контроля, n=10	p
Возраст, годы	56±12	49±8	0,12
Вес, кг	97,5±17,9	60,8±10,3	<0,001
ИМТ, кг/м ²	32,9±5,5	21,8±2,1	<0,001
ОТ, см	106,5±13,6	78,5±8,6	<0,001
Мужчины	40 (60,6%)	4 (40%)	0,31
Курение	16 (24,2%)	2 (20%)	1,00
Гипертоническая болезнь	59 (89,4%)	0 (0%)	<0,001
ИБС	31 (46,9%)	0 (0%)	0,005
Атеросклероз БЦА	16 (24,2%)	1 (10,0%)	0,44
Сахарный диабет 2 типа	22 (33,3%)	0 (0%)	0,03
Лабораторные показатели			
ОХС, ммоль/л	4,9 ±1,5	5,0 ±1,1	0,60
ХС ЛНП, ммоль/л	2,9 ±1,2	3,0±1,0	0,53
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,5±0,3	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,9±1,0	0,9±0,5	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,9 ±1,4	5,0±0,5	0,04
Гликированный гемоглобин, %	6,9±1,8	4,6±0,7	<0,001
НОМА-IR	3,9±1,8	1,2±0,4	<0,001
Адипонектин, нг/мл	5,0 [3,6; 8,5]	8,3 [4,9; 13,2]	0,28
Лептин, нг/мл	19,5 [11,9; 37,1]	7,3 [3,8; 18,5]	<0,01
Резистин, нг/мл	5,7 [4,4; 7,2]	4,8 [4,5; 5,8]	0,11

Примечания: здесь и далее данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение для показателей с нормальным распределением или медиана [25%; 75%] для показателей с ненормальным распределением или n (%). ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, БЦА – брахиоцефальные артерии, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

с ИБС включала 31 больного, группа больных без ИБС – 35 человек.

Пациенты с ИБС отличались по ряду показателей, включающих возраст ($p < 0,001$), мужской пол ($p = 0,002$) и курение ($p < 0,001$). 45,2% пациентов в группе больных с ИБС перенесли инфаркт миокарда. Группа пациентов без ИБС имела тенденцию к избыточной массе тела ($p = 0,08$), увеличению ОТ ($p = 0,07$) и повышенный ИМТ ($p = 0,02$). Сравнительная характеристика пациентов с ИМТ более 25 кг/м² в зависимости от наличия ИБС приведена в таблице 2.

В показателях липидного профиля у больных без ИБС уровень ОХС и ХС ЛНП был достоверно выше ($p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно, рис. 1), что обусловлено тем, что в группе пациентов с ИБС больные чаще принимали статины ($p < 0,001$,

рис. 2). На момент включения в исследование 96,8% пациентов с ИБС принимали статины, а в группе пациентов без ИБС – 42,9% ($p < 0,001$), из них в режиме высокой интенсивности – 67,7% и 14,3% соответственно ($p < 0,001$). Не было выявлено статистически значимых различий в количестве пациентов, принимающих комбинированную гиполипидемическую терапию. Целевого уровня ХС ЛНП в группе пациентов с ИБС достигли 9,7% пациентов, в группе больных без ИБС – 5,7% (см. рис. 2).

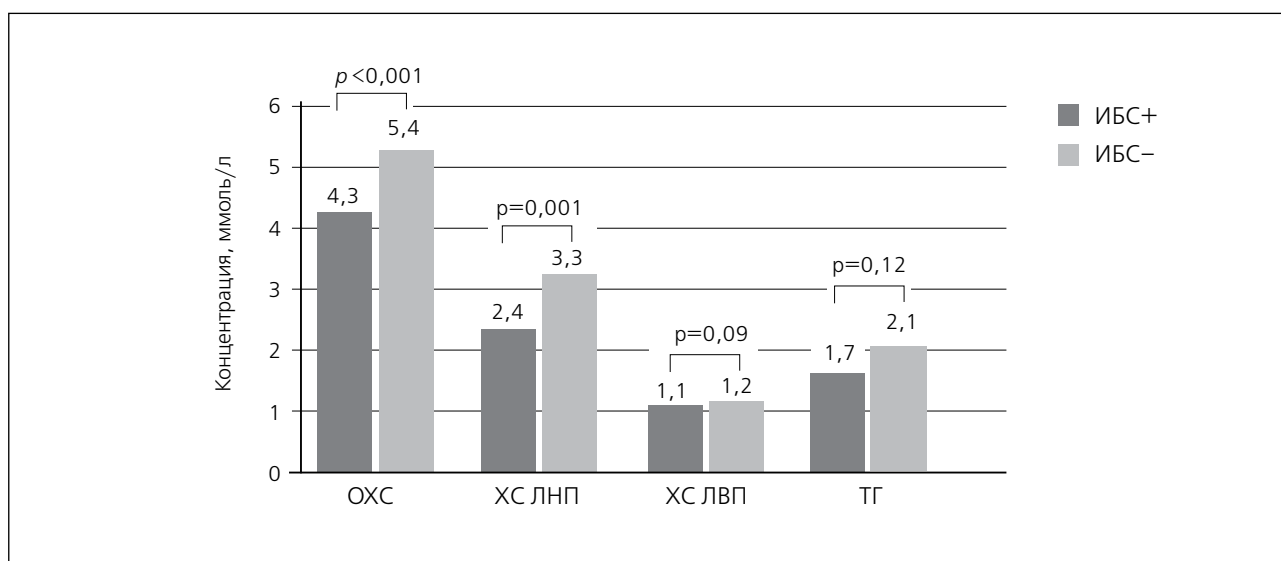
Достоверных различий в уровнях глюкозы крови, а также гликированного гемоглобина и НОМА-IR в исследуемых группах выявлено не было (см. табл. 2).

При оценке уровней адипокинов в исследуемых группах у пациентов, имеющих ИБС, отмечалось

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с ИМТ более 25 кг/м² в зависимости от наличия ишемической болезни сердца

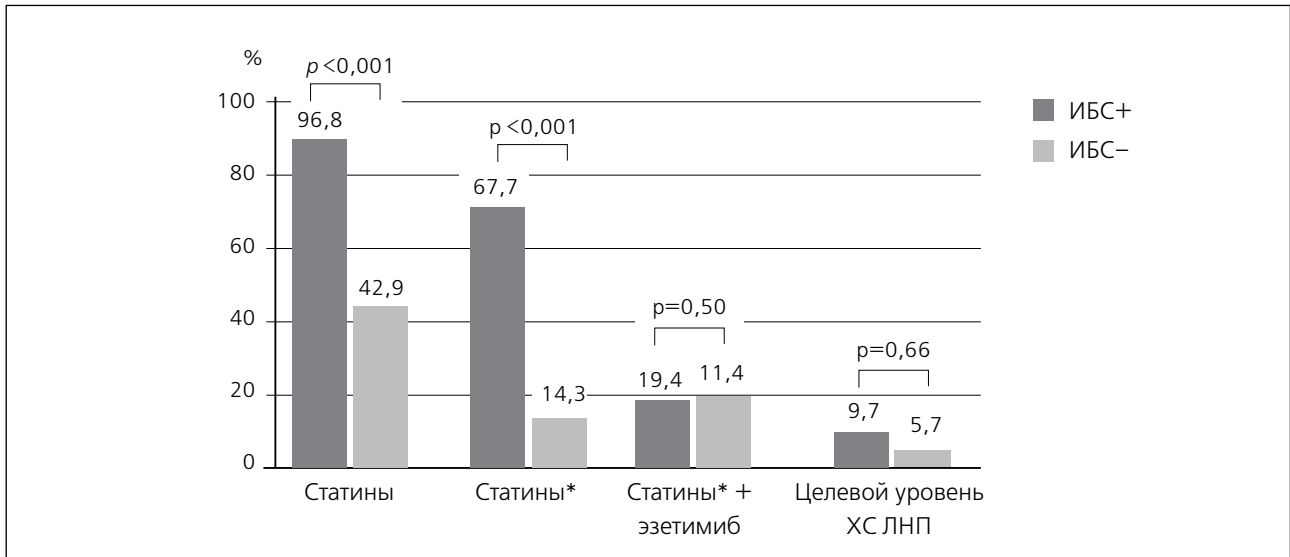
Показатель	ИБС+ N=31	ИБС- N=35	p
Возраст, годы	61±9	50±12	<0,001
Мужчины	25 (80,6%)	15 (42,9%)	0,002
Вес, кг	92,9±16,4	101,6±18,3	0,08
ОТ, см	103,5±14,0	109,1±12,8	0,07
ИМТ, кг/м ²	31,1±4,9	34,6±5,5	0,02
Курение	16 (51,6%)	0 (0%)	<0,001
Гипертоническая болезнь	30 (96,8%)	29 (82,9%)	0,11
Атеросклероз БЦА	9 (29,0%)	7 (20%)	0,57
Сахарный диабет 2 типа	11 (35,5%)	11 (31,4%)	0,80
Лабораторные показатели			
Глюкоза, ммоль/л	6,0±1,7	5,6±1,1	0,40
Гликированный гемоглобин, %	6,4±1,4	5,9±1,7	0,20
НОМА-IR	3,5±1,5	3,2±1,2	0,37
Гипогликемическая терапия			
Метформин	13 (41,9%)	12 (34,3%)	0,61
Препараты сульфонилмочевины	5 (16,1%)	1 (2,9%)	0,09
Эмпаглифлозин	5 (16,1%)	3 (8,6%)	0,46

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, БЦА – брахиоцефальные артерии, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

Рисунок 1. Сравнение показателей липидного профиля у пациентов с ожирением в зависимости от наличия ишемической болезни сердца

Примечания: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Рисунок 2. Частота приема гиполипидемической терапии и достижение целевых уровней ХС ЛНП у пациентов с ожирением в зависимости от наличия ишемической болезни сердца



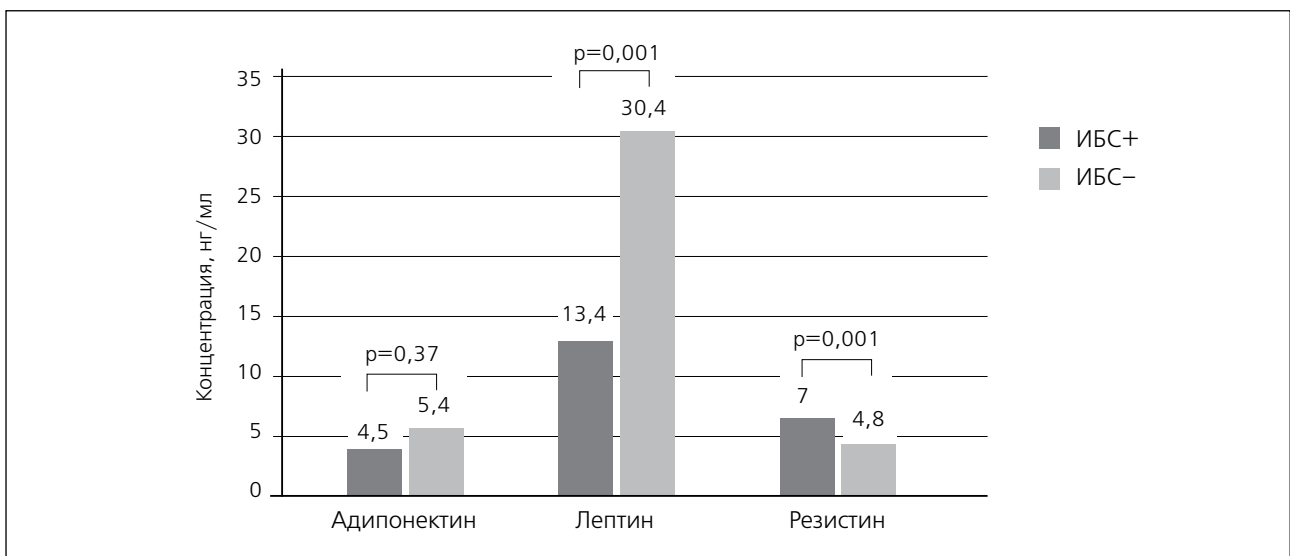
Примечания: Статины* – терапия статинами в режиме высокой интенсивности: аторвастатин 40-80 мг, розувастатин 20-40 мг, ИБС – ишемическая болезнь сердца. ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

повышение уровня резистина (7,0 [6,0; 9,8] нг/мл против 4,8 [4,1; 5,7] нг/мл, $p < 0,001$) и снижение уровня лептина (13,4 [10,3; 22,6] нг/мл против 30,4 [14,6; 51,4] нг/мл, $p = 0,001$). Уровни адипонектина в исследуемых подгруппах статистически значимо не различались (рис. 3).

В группе пациентов с ИБС повышенный уровень лептина имел обратную корреляцию с уровнем адипонектина ($p < 0,01$) и был достоверно выше у пациентов с ЧКВ в анамнезе ($p < 0,04$). Не выявлено корреляционной связи уровня резистина с показателями липидного профиля в группе пациентов с ИБС.

Исследуемая группа также была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия в анамнезе СД 2 типа. Так, группа пациентов с СД 2 типа составила 22 человека, группа больных без СД 2 типа – 44 пациента. Группы не различались по возрасту и полу, а также таким показателям как вес, ИМТ, курение и наличию сопутствующей патологии. У пациентов без СД 2 типа достоверно выше был уровень ОХС ($p = 0,03$), а также отмечалась тенденция к более высоким уровням ХС ЛНП и ХС ЛВП ($p = 0,07$ и $p = 0,06$ соответственно). Уровень глюкозы крови, гликированного гемоглобина и индекс НОМА-IR были достоверно выше в группе

Рисунок 3. Сравнение уровней адипокинов у пациентов с ожирением в зависимости от наличия ишемической болезни сердца



Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца.

больных с СД 2 типа ($p < 0,01$, табл. 3), несмотря на более частый прием гипогликемической терапии (рис. 4).

У пациентов без СД 2 типа уровень адипонектина крови был достоверно выше по сравнению

с больными, имеющими СД 2 типа (4,1 [1,3; 5,8] нг/мл против 5,5 [3,8; 10,3] нг/мл, $p=0,04$). Уровни лептина и резистина в исследуемых группах статистически значимо не различались (рис. 5).

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с ИМТ более 25 кг/м² в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Показатель	Сахарный диабет + n=22	Сахарный диабет – n=44	p
Возраст, лет	57±11	55±13	0,67
Мужчины	14 (63,6%)	26 (59,1%)	0,79
Вес, кг	101,7±18,5	95,4±17,4	0,33
ОТ, см	107,8±11,4	105,8±14,6	0,53
ИМТ, кг/м ²	33,6±5,4	32,6±5,5	0,52
Курение	3 (13,6%)	13 (29,5%)	0,23
Гипертоническая болезнь	19 (86,4%)	40 (90,9%)	0,68
ИБС	11 (50,0%)	20 (45,5%)	0,80
Атеросклероз БЦА	4 (18,2%)	12 (27,3%)	0,55
Лабораторные показатели			
ОХС, ммоль/л	4,4±1,00	5,2±1,6	0,03
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5±1,0	3,1±1,3	0,07
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,2±0,3	0,06
ТГ, ммоль/л	1,9±1,1	1,9±1,0	0,62
Целевые значения ХС ЛНП	3 (13,6%)	3 (6,8%)	0,39
Глюкоза, ммоль/л	6,6±1,8	5,4±0,9	0,005
Гликированный гемоглобин, %	7,2±1,4	5,9±1,2	<0,001
НОМА-IR	4,3±1,2	2,7±0,8	<0,001
Гиполипидемическая терапия			
Статины	18 (81,8%)	27 (61,4%)	0,16
Статины и Эзетимиб	5 (22,7%)	5 (11,4%)	0,28

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ИБС – ишемическая болезнь сердца, БЦА – брахиоцефальные артерии, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

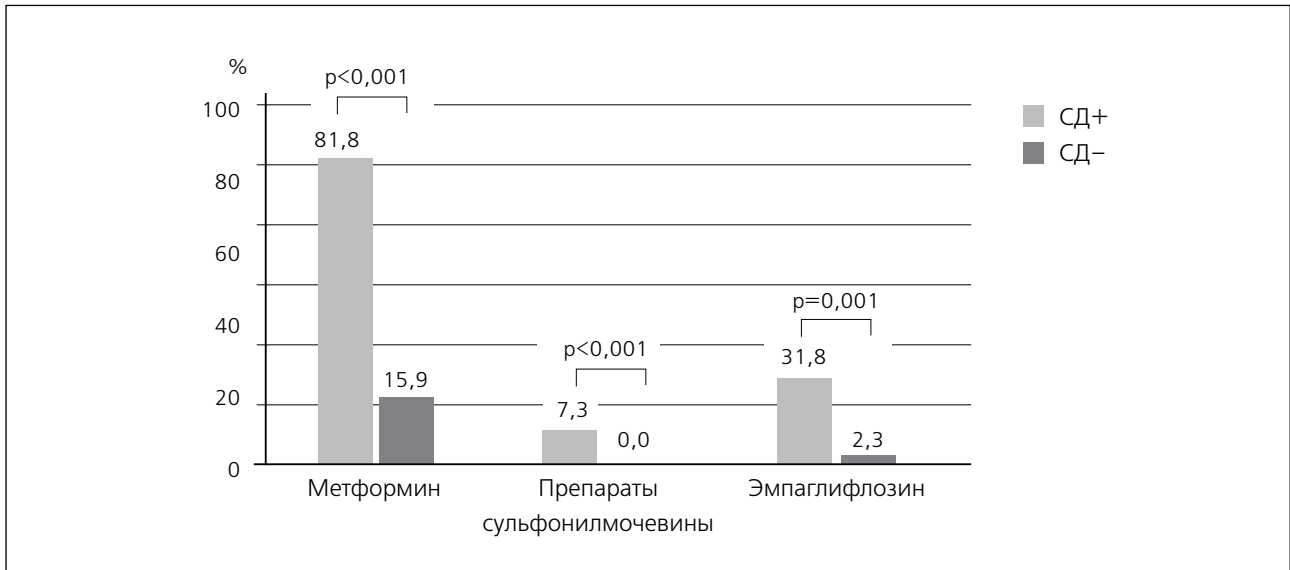
Обсуждение

Ожирение и связанные с ним нарушения обмена веществ становятся серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. По данным исследования ЭССЕ-РФ в Российской Федерации доля пациентов молодого возраста с ожирением варьирует от 10,5% до 24,6% среди женщин, и от 14,0% до 27,1% среди мужчин [24]. Всемирная федерация ожирения (WOF) объявила ожирение хроническим, рецидивирующим, прогрессиру-

ющим заболеванием [25], способствующем развитию тяжелых сопутствующих патологий, таких как СД 2 типа, гиперлипидемия, АГ, ИБС. Тесная взаимосвязь между массой тела и ССЗ неоднократно описывалась в исследованиях, поскольку даже небольшое увеличение ИМТ значительно повышает риск ССЗ [26, 27].

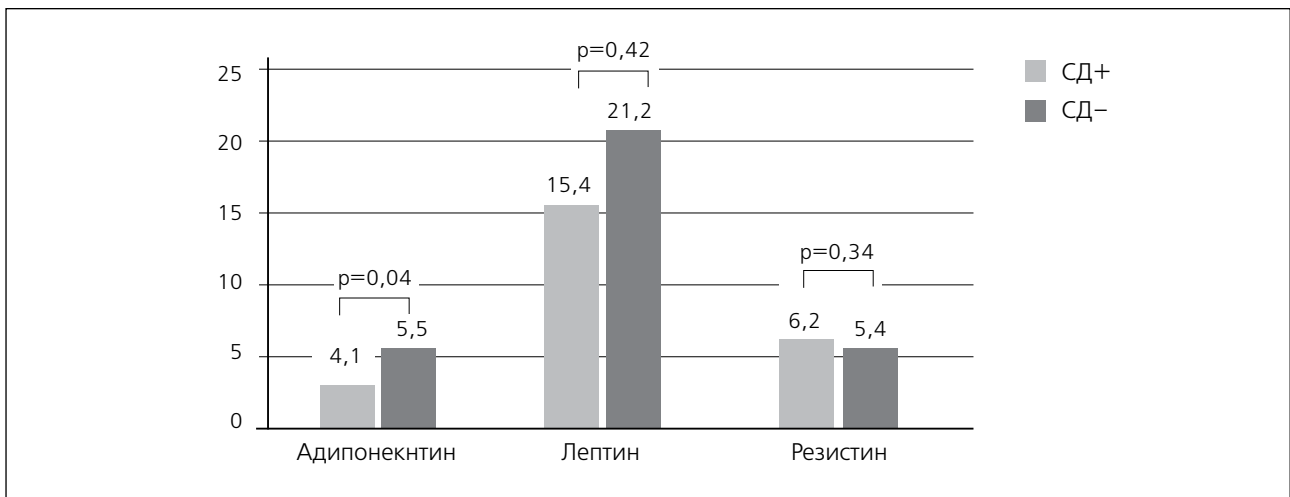
В нашем исследовании, включавшем 66 пациентов с ИМТ более 25 кг/м² и 10 здоровых добровольцев, показано, что наличие избыточной массы тела сопряжено с развитием сопутствующей

Рисунок 4. Частота приема гипогликемической терапии у пациентов с ожирением в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа



Примечание: СД – сахарный диабет.

Рисунок 5. Сравнение уровней адипокинов у пациентов с ожирением в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа



Примечание: СД – сахарный диабет.

патологии, такой как гипертоническая болезнь ($p < 0,001$), ИБС ($p = 0,005$), СД 2 типа ($p = 0,03$). У 46,9% пациентов в группе наблюдения имелась ИБС, из них 68,2% получали гиполипидемическую терапию, в связи с чем не было выявлено статистически значимых различий в уровнях ОХС, ХС ЛНП в исследуемых группах.

Как демонстрируют исследования, избыточный вес и ожирение увеличивают риск развития диабета [28]. У 33,3% больных с ИМТ более 25 кг/м², включенных в исследование, в анамнезе был СД 2 типа. Уровни глюкозы крови, гликированного гемоглобина и НОМА-IR были достоверно выше в группе наблюдения ($p < 0,05$ для всех значений). На момент включения в исследование 37,9%

пациентов находились на гипогликемической терапии метформином, 9,1% – препаратами сульфонилмочевины и 12,1% – эмпаглифлозином. После разделения пациентов с ИМТ более 25 кг/м² на две группы в зависимости от наличия СД 2 типа, уровень гликированного гемоглобина в группе больных, имеющих диабет в анамнезе, составил $7,2 \pm 1,4$ ммоль/л. Сохраняющийся высокий уровень гликированного гемоглобина свидетельствует о недостаточном ежедневном контроле глюкозы крови, нарушении диеты и проведении гипогликемической терапии не в полном объеме. Хороший гликемический контроль играет ключевую роль в профилактике микрососудистых осложнений диабета, и появляется все больше

данных, подтверждающих пользу от снижения сердечно-сосудистых событий в долгосрочной перспективе [28].

При ожирении развиваются нарушения секреции, функции и баланса адипокинов. Так, у включённых в исследование пациентов с ИМТ более 25 кг/м² регистрировался повышенный уровень лептина по сравнению с группой контроля (19,5 [11,9; 37,1] нг/мл против 7,3 [3,8; 18,5] нг/мл, $p < 0,01$). Полученные нами результаты подтверждаются многочисленными публикациями, в которых у пациентов с ожирением наблюдается гиперлептинемия. Данное состояние рассматривается как компенсаторный механизм для преодоления резистентности к лептину, которое возникает при ожирении [29, 30].

Изменения концентраций адипонектина, лептина и резистина являются одной из причин ускоренного развития атеросклероза при висцеральном ожирении, а также независимым фактором риска ИБС [31]. Так, в двух независимых исследованиях было обнаружено что повышенный уровень сывороточного резистина является предиктором ИБС, и существует положительная корреляция между оценкой шкалой Gensini (параметр, используемый для оценки распространенности и тяжести ИБС) и уровнем сывороточного резистина [32, 33]. В работе Yang et al. было выявлено, что у пациентов с ИБС, особенно с острым коронарным синдромом, значительно повышены уровни резистина, кроме этого, уровни данного адипокина пропорционально увеличиваются в зависимости от тяжести ИБС [34]. В нашем исследовании также отмечалось статистически значимое повышение уровня резистина (7,0 [6,0; 9,8] нг/мл в группе ИБС+ и 4,8 [4,1; 5,7] нг/мл в группе ИБС-, $p < 0,001$). Однако уровень лептина был выше в группе пациентов без ИБС (13,4 [10,3; 22,6] нг/мл в группе ИБС+ и 30,4 [14,6; 51,4] нг/мл в группе ИБС-, $p = 0,001$). Снижение уровня лептина у пациентов с ИБС может быть обусловлено приемом гиполипидемической терапии, что неоднократно было продемонстрировано в различных исследованиях [35-37].

Следует отметить, что на момент включения в исследование гиполипидемическая терапия у пациентов, как с ИБС, так и без ИБС была проведена не в полном объеме, так как целевых уровней ХС ЛНП в группе пациентов с ИБС достигли только

9,7% пациентов, а в группе больных без ИБС – 5,7%. При этом, статины в режиме высокой интенсивности, подразумевающим прием аторвастатина в дозе 40–80 мг или розувастатина 20–40 мг, получали только 67,7% в группе ИБС и 14,3% в группе больных без ИБС. Учитывая недостижение целевых значений ХС ЛНП, пациентам проводилась коррекция гиполипидемической терапии, поэтому при оценке уровня адипокинов в динамике возможно ожидать более низких значений лептина.

Снижение уровня адипонектина также играет центральную роль в развитии ожирения, СД 2 типа и ССЗ [38]. По нашим данным, у пациентов, имеющих СД 2 типа в анамнезе отмечаются более низкие уровни адипонектина крови по сравнению с больными без СД 2 типа (4,1 [1,3; 5,8] нг/мл против 5,5 [3,8; 10,3] нг/мл, $p = 0,04$).

Заключение

Проведенное нами исследование позволяет сделать вывод о необходимости изучения состояния жировой ткани у пациентов с избыточно массой тела и ожирением, СД 2 типа и ИБС.

Именно адипокины могут стать недостающими звеньями в цепи патогенеза нарушений углеводного и липидного обменов, которые, в свою очередь, приводят к развитию наиболее актуальных проблем современной медицины: ССЗ, ИР, ожирения.

Оценка роли адипокинов в развитии ожирения и сопутствующих ему заболеваний является перспективным направлением научных исследований в области диагностики, профилактики и лечения эндокринной и сердечно-сосудистой патологий, а также поиска путей терапевтической коррекции нарушений секреции адипокинов и их влияния на метаболизм и функции физиологических систем и отдельных клеток.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interest

No conflict of interest declared.

Список литературы / References

1. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93(1):359-404. doi: 10.1152/physrev.00033.2011.
2. Farooq R, Amin S, Hayat Bhat M, Malik R, Wani HA, Majid S. Type 2 diabetes and metabolic syndrome—adipokine levels and effect of drugs. *Gynecolog Endocrinol.* 2017;33(1):75-78. doi: 10.1080/09513590.2016.1207165.
3. Kurochkina NS, Sergienko IV, Popova AB, Nozadze DN, Malyshev PP. Physiological and pathological role of adipose tissue in atherogenesis. *atherosclerosis and dyslipidemia.* 2020;3(40):15-29. doi: 110.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0002 Russian (Курочкина Н.С., Сергиенко И.В., Попова А.Б., Нозадзе Д.Н., Малышев П.П. Физиологическая и патологическая роль жировой ткани в атерогенезе. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;3(40):15-29). doi: 110.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0002.
4. Frøbbbeck G, Múndez-Giménez L, Fernández-Formoso JA, Fernández S, Rodríguez A. Regulation of adipocyte lipolysis. *Nutr Res Rev.* 2014;27(1):63-93. doi: 10.1017/S095442241400002X.
5. Bays HE. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res.* 2004;12(8):1197-1211. doi: 10.1038/oby.2004.151.
6. Koleva DI, Orbetsova MM, Atanassova PK. Adipose tissue hormones and appetite and body weight regulators in insulin resistance. *Folia Med (Plovdiv).* 2013;55(1):25-32. doi: 10.2478/folmed-2013-0002.
7. Knights AJ, Funnell AP, Pearson RC, Crossley M, Bell-Anderson KS. Adipokines and insulin action: a sensitive issue. *Adipocyte.* 2014;3(2):88-96. doi: 10.4161/adip.27552.
8. Yoo HJ, Choi KM. Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis. *World J Diabet.* 2014;5(3):357-363. doi: 10.1186/s12872-016-0320-5.
9. Okamoto Y, Kibara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2002;106(22):2767-2770. doi: 10.1161/01.cir.000004270750032.19.
10. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Kadowaki T. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem.* 2003;278(4):2461-2468. doi:10.1074/jbc.M209033200.
11. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem.* 2002;277(40):37487-37491. doi: 10.1074/jbc.M206083200.
12. Arita Y, Kibara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation.* 2002;105(24):2893-2898. doi: 10.1161/01.cir.0000018622.84402.ff.
13. Ouchi N, Kibara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 1999;100(25):2473-2476. doi: 10.1161/01.cir.100.25.2473.
14. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood.* 2000;96(5):1723-1732. doi: 10.1182/blood.V96.5.1723.
15. Ouchi N, Kibara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001;103(8):1057-1063. doi:10.1161/01.cir.103.8.1057.
16. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 2003;278(45):45021-45026. doi:10.1074/jbc.M307878200.
17. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet.* 2002;360(9326):57-58. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09335-2.
18. Spranger J, Kroke A, Mühlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 2003;361(9353):226-228. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12255-6.
19. DePaoli AM. 20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism. *J Endocrinol.* 2014;223(1):T71-T81. doi: 10.1530/JOE-14-0258.
20. Singh P, Zhang Y, Sharma P, Covassin N, Soucek F, Friedman PA, Somers VK. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes. *Physiol Rep.* 2018;6(2):e13566. doi: 10.14814/phy2.13566.
21. Shpakov AO. The brain leptin signaling system and its functional state in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Zh Evol Biokhim Fiziol.* 2016;52(2):161-176.
22. Zhou L, Li JY, He PP, Yu XH, Tang CK. Resistin: Potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2021;512:84-91. doi: 10.1016/j.cca.2020.11.010.
23. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3-5 June 1997 (No. WHO/NUT/NCD/98.1). World Health Organization. 1998.
24. Zhernakova YV, Zheleznova EA, Chazova IE, Oshepkova EV, Dolgusheva YA, Yarovaya EB, Mamedov MN. The prevalence of abdominal obesity in the constituent entities of the Russian Federation and its relationship with socioeconomic status, results of the ESSE-RF epidemiological study. *Therapeutic archive.* 2018;90(10):14-22. Russian (Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Яровая Е.Б., Мамедов М.Н. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический архив.* 2018;90(10):14-22). doi: 10.26442/terarkb2018901014-22.

25. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity reviews*. 2017;18(7):715-723. doi: 10.1111/obr.12551.
26. Cho E, Manson JE, Stampfer MJ, Solomon CG, Colditz GA, Speizer FE, Hu FB. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease among diabetic women. *Diabetes care*. 2002;25(7):1142-1148. doi: 10.2337/diacare.25.7.1142.
27. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Somers VK. Body mass index: a risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with angiographically confirmed coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108(18):2206-2211. doi: 10.1161/01.CIR.0000095270.85646.E8.
28. Bain SC, Feber M, Russell-Jones D, Khunti K. Management of type 2 diabetes: the current situation and key opportunities to improve care in the UK. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(12):1157-1166. doi: 10.1111/dom.12760.
29. Collins S, Kubn CM, Petro AE, Swick AG, Chrunyk BA, Surwit RS. Role of leptin in fat regulation. *Nature*. 1996;380(6576):677. doi: 10.1038/380677a0.
30. Landecheo MF, Tuero C, Valenti V, Bilbao I, Higuera M, Fröbbeck G. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk. *Nutrients*. 2019;11(11):2664. doi: 10.3390/nu11112664.
31. Kopff B, Jegier A. Adipokines: adiponectin, leptin, resistin and coronary heart disease risk. *Przegląd Lekarski*. 2005;62(3):69-72.
32. Liu LL. Resistin, HCY and coronary heart disease and other related research. *Shandong Univ*. 2004;1:1-128.
33. Sinan UY, Canbolat IP, Baydar O, Oktay V, Imre G, Kocas C, Yigit Z. Relationship between increased serum resistin level and severity of coronary artery disease. *Angiology*. 2014;65(3):239-242. doi: 10.1177/0003319713502718.
34. Yang L, Jinsong LI, Feng QI, Wang X, Guo C, Miao G, Mingqiu LI. The clinical significance of plasma resistin levels in patients with acute coronary syndrome. *J Chinese Physician*. 2011;13(5):611-614.
35. Singh P, Zhang Y, Sharma P, Covassin N, Soucek F, Friedman PA, Somers VK. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes. *Physiol Rep*. 2018;6(2):e13566. doi: 10.14814/phy2.13566.
36. Krysiak R, Zmuda W, Okopien B. The effect of simvastatin-ezetimibe combination therapy on adipose tissue hormones and systemic inflammation in patients with isolated hypercholesterolemia. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(2):40-46. doi: 10.1111/1755-5922.12057.
37. Buldak L, Dulawa-Buldak A, Labuzek K, Okopien B. Effects of 90-day hypolipidemic treatment on insulin resistance, adipokines and proinflammatory cytokines in patients with mixed hyperlipidemia and impaired fasting glucose. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50(11):805-813. doi:10.5414/CP201735.
38. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Molecul Sci*. 2017;18(6):1321. doi:10.3390/ijms18061321.